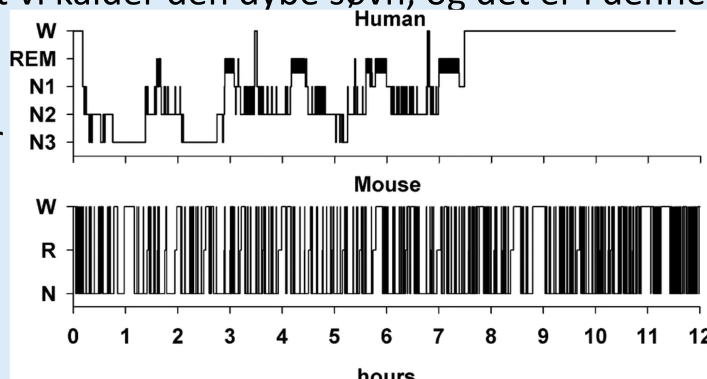
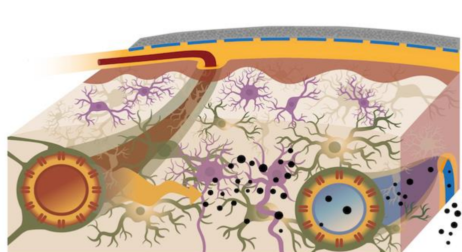
NARKOLEPSI – sygdommen du bliver træt af

1 Søvnen hos mennesket

Søvnen hos mennesker findes i 2 former; REM-søvnen og non-REM-søvnen, som består af tre understadier. REM-søvnen er den letteste form for søvn, som oftest består af mareridt, og man kan i denne fase ikke bevæge sig. REM-søvnen er den vigtigste for hukommelsen, da det er her ens erindringer forankres i hukommelsen. Non-REM-søvnen er det vi kalder den dybe søvn, og det er i denne fase at man oftest oplever gode drømme og at kunne bevæge sig. Det er i non-REM-søvnen at mennesket danner vigtige hormoner, som bl.a. væksthormoner, og derfor er denne søvnfase vigtig, for menneskets restitution. [1] Væksthormonerne hos voksne styre dannelsen af proteiner og celledeling, og det er derfor vigtigt for kroppens, og organernes vedligeholdelse



FIGUR 1: Stadier i menneskets søvn (øverst) sammenlignet med musens søvn (nederst).


FIGUR 2: Illustration af spinalvæsken (det røde) der skyller affaldsstofferne (det sorte) ud af hjernen.

Når vi sover bliver de affaldsstoffer der har hobet sig op i hjerne i løbet af menneskets vågne periode, vasket ud, ved hjælp af det glymfatiske system. Det er et system hvor hjernen pumper cerebrospinalvæske ind i hjernen langs med ydresiden af pulsårene, og på den måde, skyller affaldsstofferne i hjernen væk [3]

2 Hvad er narkolepsi?

Narkolepsi er en sygdom som hører under hypersomni(er); en fællesbetegnelse for søvnsygdomme, som indbefatter øget søvn. Sygdommen forstyrrer menneskets søvn-vågen-processer, og dens primære symptom er overdreven søvnighed i dagtimerne, som opstår, fordi hjernen ikke er i stand til korrekt at regulere vågenhed og søvn. Kun ca. 2.500-3.000 mennesker i Danmark lider af sygdommen, og heraf har kun en lille del fået stillet diagnosen[4]. Sygdommen forekommer lige hyppigt hos mænd og kvinder, hvor den oftest indtræffer i børne-ungdomsårene, med et aldersspænd på 2-35 år.

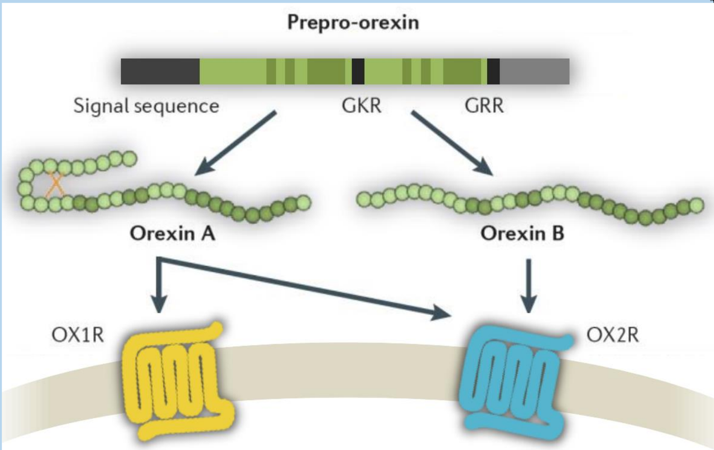
SYMPTOMER på Narkolepsi:

- Generelt øget søvnighed i dagtimerne
- HYPERSOMNI: Søvn-anfald; pludselige uimodståelige trængsler til at sove
- KATAPLEKSI: Ukontrollerbar pludselig tab af muskelspænding
- HALLUCINATIONER: drømmeoplevelser mens man er vågen
- SØVNPARALYSER: forstyrrelser i REM-søvnen, hvor kroppens muskler er helt lammede.

Der findes to former for narkolepsi: narkolepsi type 1 (NT1), som er forbundet med symptomet katapleksi, og narkolepsi type 2 (NT2), uden katapleksi. Katapleksi udløses af emotionel påvirkning, f.eks. latter, vittigheder eller vrede, og narkolepsi med katapleksi.
(NT1) er to til tre gange mere almindelig end NT2 [5]. Den nøjagtige årsag til narkolepsi er ukendt. Dog vides, at sygdommen indtræffer i hjernen og formentlig skyldes en kombination af flere forhold; herunder arvelighed, miljømæssige forhold, immunologiske forhold og abnorm regulering af visse signalstoffer i hjernen [6].
Hypokretin-niveauer er særligt lave hos narkoleptikere med NT1, som oplever symptomer med katapleksi, og dette skyldes tab af de neuroner i hjernen, som er ansvarlige for produktionen af hypokretin. Præcis hvad der forårsager tabet af de hypokretin-producerende neuroner vides ikke, men eksperter formoder, at det skyldes en autoimmun makenisme; hvor kroppens eget immunforsvar fejlagtigt ødelægger de raske hjerneceller.

3 Hypokretin og dets receptorer

Hypokretin (også kaldet orexin) er et vigtigt transmitterstof, der hjælper med at regulere vågenhed og REM-søvn. Det dannes i neuroner, som befinder sig i hypotalamus; en samling af kerner beliggende i den forreste del af mellemhjernen. Hypokretin er et peptid, der består af en kæde af aminosyrer bundet sammen med peptidbindinger. Hypokretin-peptidet findes i 2 varianter; hypokretin A og hypokretin B (OX_1 og OX_2).[7] Samtidig findes to tilhørende hypokretin-receptorer: OX_1R, som transmitterer signaler gennem hele G-proteinklassen, og OX_2R, som binder de to undertyper af hypokretin med samme tilknytning, forbundet med en G-protein-hæmmende proteinklasse.[8]

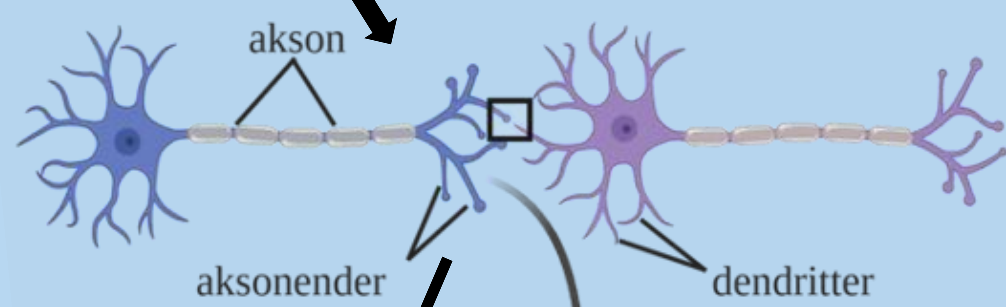


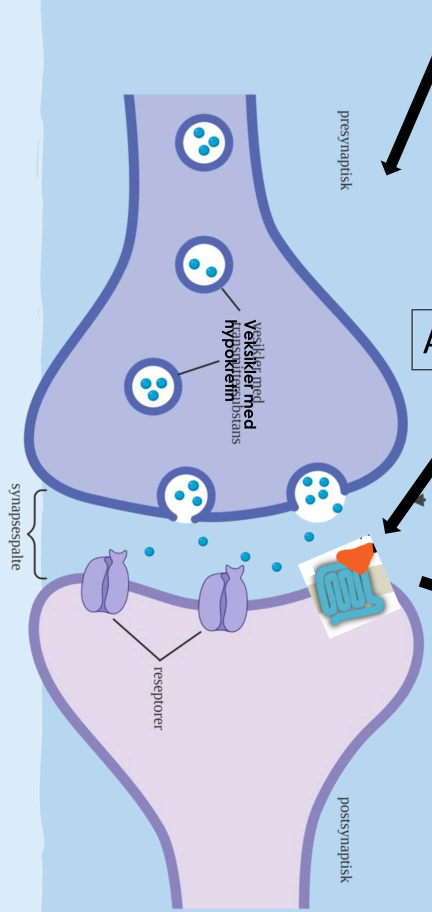
FIGUR 3: Repræsentation af hypokretin-systemet. Hypokretin A og B (OX_1 og OX_2) spaltes fra et fælles precursor-peptid; prepro-hypokretin. Hypokretinerne virker på to G-proteinkoblede-receptorer (OX_1R og OX_2R). OX_1R kobler udelukkende til G_q-underklassen, hvorimod OX_2R kobles med $G_{i/o}$- og/eller G_q [9]. 0Hypokretin A kan bindes til OX_1R og OX_2R, hvorimod hypokretin B kun kan bindes til OX_2R.

Erstatning af hypokretin

Der er endnu ingen kur imod narkolepsi. Ved regelmæssige sovetider, god søvnhygiejne og medicinsk behandling kan man dog reducere generne væsentligt. Der bliver i øjeblikket forsket, i at indsætte stoffer i hjernen hos narkoleptikere, der kan erstatte hypokretin: Et lægemiddelstof, som kan binde til hypokretinernes receptorer, og derved opildne vågenheden. Heraf bliver target for udviklingen af lægemidlet hypokretinernes receptorer. Vi vil lave et lægemiddel, der fungerer som agonist, der kan aktivere receptorerne, og dæmpe de værste symptomer. – dette kan gavne sene stadier af sygdommen. Selve agonisten bør være et fedtopløseligt stof, så det kan trænge over blod-hjernebarriere.[10]

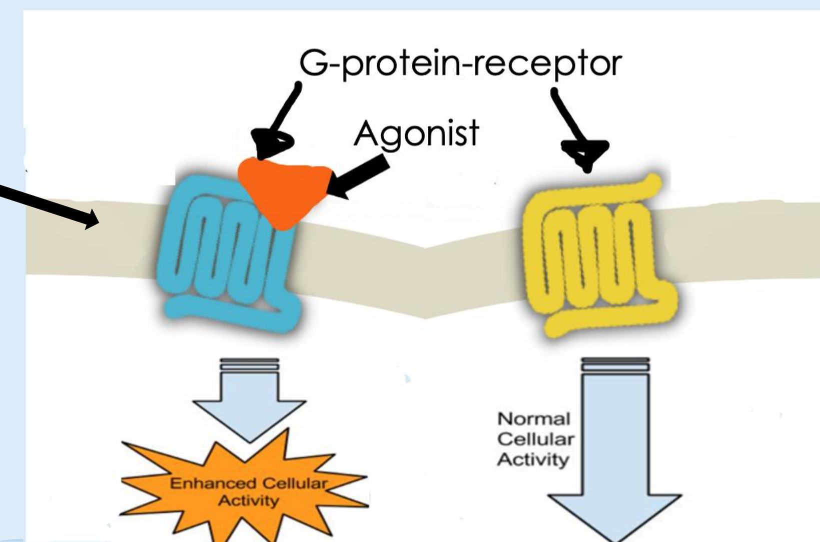
Hypothalamus





4 Virkningsmekanisme

Narkoleptikeres betydeligt lave- eller ikke eksisterende niveauer af hypokretin, kan i fremtiden erstattes af en agonist, dvs. et stof der som erstattende ligand kan binde sig til og aktivere hypokretinernes receptorer, og derved forstærke vågenheden. Så vi vil lave et lægemiddel, der skal virke som en agonist på target; hypokretinernes receptorer i synapser i hjernen.



Lægemidlet vil altså virke i hjernen, og derved være i stand til at bevæge sig i blodet, og herfra passere den tætte blod-hjerne-barriere ind til de relevante celler - nerveceller i hjernen, hvor vågenhedssignaler sendes.
Blod-hjerne-barrieren udgøres af væggene i hjernens blodkar, som beskytter uønsket påvirkning. De er enormt tætte, og kun meget små stoffer kan trænge mellem cellerne, der danner væggene i blodkarrene. Stoffer, der er lipofile, kan dog opløses i andre fedtstoffer, og den egenskab gør dem i stand til at gå igennem celler, fordi cellernes membraner netop er lavet af fedtstoffer.[11]
Selve agonisten skal altså være et fedtopløseligt stof (hjælpestoffer) - så det kan transporteres over blod-hjernebarrieren og assistere hen til og ind i de rette celler, hvor det skal udøve sin virkning. Stoffet kan måske ikke alene trænge gennem membranerne, men ved at påhæfte en upolær prodel (hjælpestof) er det pludselig muligt.
Samtidig skal agonisten helst have en molekylvægt på under 400 dalton, og have begrænsede mængder grupper der kan danne hydrogenbindinger, for at kunne diffundere fra blod til hjerne.[12]

FIGUR 4:
Til højre ses en G-protein koblet receptor uden vores agonist, som fører til normal eller ingen aktivitet. Til venstre en G-Protein koblet receptor med vores agonist, som øger aktiviteten i nervecellen..

5 Udvikling af lægemidlet

5.1 Potentielle agonister opdages:
I første omgang foregår udviklingen af lægemidlet; hypokretin-agonisten, ved benyttelse af robotter, som screener kemiske biblioteker, hvor stoffer hurtigt undersøges for deres medicinske effekt; herunder deres bindingsegenskaber til det biologiske target; hypokretinernes receptorer. Potentielle hypokretin-agonister med de ønskede farmakologiske virkninger identificeres, men der er stadig et stykke vej til et endeligt lægemiddel. Alternativt benytter forskere ofte også røntgenstruktur-analyse og kemiprogrammer til tredimensionel analyse, hvor potentielle hypokretin-agonister modelleres på baggrund af viden om targets tredimensionelle struktur. Disse undersøgelser omtales ofte som in silico tests.
Efter en identifikation af potentielle lægemiddelkandidater; hypokretin-agonister, afprøves disse på target; hypokretin-receptorerne, som er fremstillet vha. rekombinant DNA-teknik. Genet der koder for det bestemte biologiske target; hypokretinernes receptorer indsættes i cellekulturer, hvoraf de potentielle lægemiddel-kandidater først testet. Disse tests udføres in vitro ("i reagensglas") og uden for levende organismer. [14]

5.2 Tests mht. blod-hjerne-barrieren
De potentielle hypokretin-agonister, skal også testes for deres evne til at gennemtrænge blodhjerne-barrieren. Dette testes på endothelceller fra køer, da der er stor lighed mellem koen og mennesket på cellulært niveau. Hvis hypokretin-agonisten kan gennemtrænge blod-hjerne-barrieren på en ko, vil den sandsynligvis også kunne gøre det i et menneske. Forud for dette testes de potentielle hypokretin-agonister først på en laboratorieskabt såkaldt in vitro-model af blod-hjerne-barrieren, hvis hovedbestanddel er endothelceller fra kalvehjerner. Modellen er en forsimplet udgave af virkeligheden, og kan derfor ikke hamle op med en rigtig hjernes kompleksitet. Til gengæld kan den udvælge de bedste alternativer, som efterfølgende afprøves in vivo i levende organismer.

5.3 Tests på genmodificerede mus
Efter en lang række in silico og in vitro tests er det tid til, at teste de potentielle lægemiddelkandidater på levende organismer in vivo. Her gennemtestes særligt deres effektivitet og toksikologi (tilstædeværelse af giftstoffer). Vi tester på genmodificerede mus; såkaldte knock-out-mus (Læs faktaboks: "Hvad er knockout-mus?"), hvoraf lægemidlet gives som injektion (indsprøjtning) direkte i blodbanen. Dyreforsøget skal foretages på en større gruppe af mus, som udvælges efter et randomisering-princip, dvs. forsøgsdyrene skal udvælges tilfældigt og være forskellige. Alle musene får så en indsprøjtning, hvori der kun er lægemiddel i halvdelen (placeboeffekten), hvilket betyder, at vi har en forsøgs- og en kontrolgruppe. Efter injektionen, vil der blive udført forsøg, hvor musene vil udsættes for en række forskrækkende eksperimenter, for at se om narkolepsisymptomerne udløses.



5.4 Tests på mennesker:
Hvis man har kunnet påvise en tilstrækkelig virkning, og der ikke er set uacceptable bivirkninger i forsøgsdyr kan, efter godkendelse af Lægemiddelstyrelsen og den Centrale Videnskabsetiske Komité, gås over i de fire kliniske faser foretagende på mennesker; herunder kun på mænd, hvor graviditet kan udelukkes [15]:

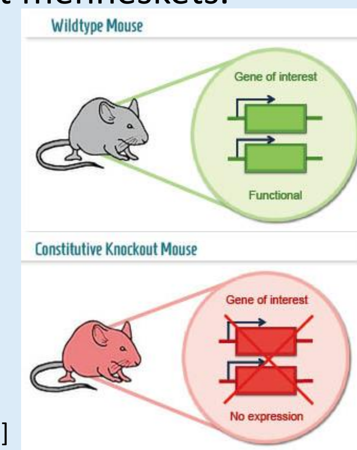
Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
Udføres typisk på et mindre antal (10-100) raske mænd	Udføres på et større antal (50-500) frivillige patienter	Udføres på et stort antal patienter i et længerevarende forsøg	Udføres på et meget stort antal patienter
Forsøg hvor tolerance afprøves og hvor dosering øges	Belyser forholdet mellem dosis og respons samt bivirkninger	Belyser virkning og sikkerhed over en længere tidsperiode og påviser evt. sjældne bivirkninger	Finder sted efter at der er givet markedsføringstilladelse
Indledende afdækning af sikkerhed, effekter og hvordan stoffet nedbrydes i kroppen	Effekter og bivirkninger kortlægges	Kortlægger om stoffet er bedre end eksisterende stoffer mht. både effekter og bivirkninger	Bredere studier af terapeutiske effekter og bivirkninger

5.5 Efter mange år, ca. 15 år, vil vores lægemiddel, i form af en hypokretin-agonist, kunne komme på markedet. Her er lægemidlet testet på alt imellem 2.000-5.000 mennesker, 500.000 stoffer er undersøgt og kasseret og der vil være brugt 15-20 milliarder kroner, inkl. 8 milliarder til lægemidler, som endte med at fejle. [16]

FAKTA: Hvad er knockout-mus?

Musenes søvn består ligesom mennesker af tre overordnede stadier, vågenhed, non-REM og REM, samt indebærer de også processen med det glymfatiske system hvilket også gør dem ideale indenfor forskning der indebære søvnen. Dog er musene nataktive dyr, og deres døgnrytme er derfor modsat menneskets.

Der er blevet lavet genmodificerede mus (knock out mus), hvor genet for hypokretin er blevet inaktiveret, og musene kan derfor ikke danne hypokretin, hvilket fører til, at musene udviser narkolepsi-symptomer. Dette underbygger at narkolepsi er forsaget af manglende hypokretin. [17]



REFERENCER
[1] Skadhede, T. (2021). Yubio A (9. udg.)s. 446-447. Yubio aps.
[2] https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/sundhedsoplysning/soevn/den-normale-soevn/
[3] https://sciencenews.dk/da/saadan-beskytter-en-god-nats-soevn-mod-demens
[4] https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/neuro/hjerne-og-nerveundersoegelser/dcss/information-om-sygdomme/Sider/narkolepsi.aspx
[5] https://www.sleepfoundation.org/narcolepsy
[6] https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/neuro/hjerne-og-nerveundersoegelser/dcss/information-om-sygdomme/Sider/narkolepsi.aspx
[7] https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/458450/tafh.pdf;jsessionid=1117B7488AFD544EE10ABAF3CE4A272E?sequence=1
[8] https://healthjade.net/orexin/
[9] https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1526-4610.2007.00842.x
[10] https://videnskab.dk/krop-sundhed/hvordan-faar-vi-ny-medicin-forbi-hjernens-udsmidere
[11] https://aktuelnaturvidenskab.dk/fileadmin/Aktuel_Naturvidenskab/nr-1/an1hjerne.pdf
[12] https://videnskab.dk/krop-sundhed/hvordan-faar-vi-ny-medicin-forbi-hjernens-udsmidere
[13] https://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318115
[14] https://em.dk/media/14139/analyse-af-rammevilkaar-for-kliniske-forsoeg.pdf
[15] https://www.biotechacademy.dk/drughunter-dysten/#1533545846857-16fc3c6b-1b46
[16] https://videnskab.dk/miljo-naturvidenskab/sadan-laver-man-ny-medicin
[17] https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Knockout-Mice-Fact-Sheet

FIGURER
Figur 1: Skadhede, T. (2021). Yubio A (9. udg.)s. 446-447. Yubio aps.
Figur 2: https://sund-forskning.dk/artikler/at-sove-handler-om-meget-mere-end-at-vagne-udhvilet-og-klar-til-dagens-dont/
Figur 3: https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/458450/tafh.pdf;jsessionid=1117B7488AFD544EE10ABAF3CE4A272E?sequence=1

LAVET AF
SIGNE LIND,
REBECCA MYGIND
& SIMONE SØRENSEN
Køge Gymnasium 2.D





Drughunters
marts 2022